



II Katedra i Klinika Ginekologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik Katedry i Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger



20-090 Lublin, ul. Jaczewskiego 8; Tel.: 81-7244268; Fax: 81-7244849

Lublin, dn. 22.03.2019 r.

Recenzja rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych
w zakresie medycyny lek. med. Wojciecha Majkusiaka
pt.: „Ocena wyników leczenia wysiłkowego nietrzymania moczu zmodyfikowaną
techniką implantacji taśmy podcewkowej załonowej”

Przedłożona mi do recenzji rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny lek. med. Wojciecha Majkusiaka dotyczy bardzo istotnego problemu klinicznego jakim jest wysiłkowe nietrzymanie moczu. Jest to bowiem choroba społeczna stawiana przez wielu na równi, pod względem częstości występowania, z chorobami populacyjnymi takimi jak nadciśnienie czy cukrzyca. Mimo, że nie zagraża życiu wpływa na obniżenie jego jakości prowadząc do ograniczeń społecznych czy zawodowych oraz indukuje poważne zaburzenia psychiczne. Złotym standardem leczenia operacyjnego wysiłkowego nietrzymania moczu jest implantacja taśm podcewkowych, cechująca się małą inwazyjnością i wysokim współczynnikiem efektywności klinicznej.

Rozprawa doktorska obejmuje cykl 2 prac oryginalnych opublikowanych w języku angielskim w recenzowanych czasopismach z Impact Factor. Łączny Impact Factor recenzowanego cyklu prac wynosi 4,707, natomiast łączna liczba punktów MNiSW – 60. Doktorant jest pierwszym autorem obu z prezentowanych publikacji.

Celem cyklu publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej lek. med. Wojciecha Majkusiaka była analiza wyników leczenia wysiłkowego nietrzymania moczu zmodyfikowaną techniką operacyjną z zastosowaniem taśmy podcewkowej metodą załonową. Modyfikacja techniki polegała na zindywidualizowaniu miejsca implantacji taśmy, w zależności od długości cewki moczowej u operowanych pacjentek.

Celem pierwszej publikacji wchodzącej w skład cyklu było sprawdzenie czy istnieje zjawisko pooperacyjnej migracji taśmy podcewkowej. Wyniki zaprojektowanego badania miały odpowiedzieć na pytanie czy niesatysfakcjonująca skuteczność implantacji taśmy podcewkowej jest wynikiem jej przemieszczania się w okresie pooperacyjnym czy też konsekwencją nieprawidłowego pierwotnego miejsca implantacji. W pracy tej zatytułowanej

„Does the suburethral sling change its location?”, która została opublikowana w piśmie *International Journal of Urology* (IF 1,941) Doktorant porównał lokalizację taśmy po 1 dniu, 1 miesiącu i 6 miesiącach od wykonania procedury operacyjnej. Drugim z punktów końcowych badania była ocena wpływu otyłości oraz wieku na lokalizację taśmy.

Do badania o charakterze prospektywnym włączono 244 pacjentki, które poddano implantacji taśmy metodą załonową. Lokalizację taśmy oceniano przy pomocy badania ultrasonograficznego i korelowano ją z indywidualną długością anatomiczną cewki moczowej danej pacjentki ocenianą przedoperacyjnie. Ocenie poddano również potencjalny wpływ czynników ryzyka niepowodzenia operacji (otyłość, zaawansowany wiek) na suboptymalną lokalizację taśmy.

Wyniki przeprowadzonych badań wykazały brak migracji implantowanej taśmy ocenianej po 1 i 6 miesiącach od zabiegu w porównaniu do jej położenia w 1 dobie po operacji. Taśma była zlokalizowana w odległości $66.18 \pm 8.43\%$ długości cewki mierzonej od szyi pęcherza moczowego, $65.81 \pm 7.23\%$ oraz $65.50 \pm 7.23\%$ odpowiednio w trzech analizowanych przedziałach czasowych. Nie wykazano również istotnych zmian w odniesieniu do odległości między szyją pęcherza moczowego a środkową częścią taśmy. Aż 174 na 244 pacjentki biorące udział w badaniu wykazywały nadwagę lub otyłość, a 35 było w wieku powyżej 70 lat. Doktorant wykazał w analizowanej pracy, że żaden z tych czynników ryzyka niepowodzenia operacji nie indukował pooperacyjnej migracji taśmy. Nie stwierdził również istotności statystycznych w odniesieniu do wskaźników wyleczenia w obu podgrupach o podwyższonym ryzyku niepowodzenia procedury implantacji taśmy w porównaniu do pozostałej grupy pacjentek.

Wyniki pierwszej z analizowanych prac wchodzącej w skład cyklu publikacji mają zarówno bardzo istotną wartość poznawczą jak i praktyczną, która powinna być suplementowana do codziennej praktyki klinicznej. Uzyskane przez Doktoranta wyniki w sposób bezsporny wykluczyły zjawisko pooperacyjnej migracji taśmy jako potencjalnej przyczyny jej nieprawidłowego położenia po operacji. Co bardzo istotne wykazano to również w odniesieniu do grupy wysokiego ryzyka niepowodzenia procedury implantacji, jakim są pacjentki w podeszłym wieku i/lub z towarzyszącą otyłością. Opierając się na uzyskanych wynikach Doktorant sformułował wniosek, że przyczyną nieprawidłowej lokalizacji taśmy może być jej implantacja w suboptymalnej lokalizacji podczas pierwotnego zabiegu operacyjnego.

Celem drugiej z prac, wchodzących w skład prezentowanego przez Doktoranta cyklu publikacji, która jest logiczną konsekwencją wyników otrzymanych w pierwszej z analizowanych prac, była ocena obiektywnej i subiektywnej skuteczności modyfikacji

omawianej techniki operacyjnej polegającej na indywidualizacji miejsca implantacji taśmy podcewkowej w zależności od długości cewki moczowej. Jednym z jej punktów końcowych była analiza wpływu demograficznych czynników ryzyka niepowodzenia (otyłości, podeszłego wieku oraz rodności) operacji na efektywność zmodyfikowanej techniki leczenia operacyjnego wysiłkowego nietrzymania moczu.

Wyniki pierwszej z prac Doktoranta udowodniły, że przyczyną niepowodzenia operacji wysiłkowego nietrzymania moczu, polegającej na implantacji taśmy podcewkowej metodą załonową, opracowanej pierwotnie przez Ulfa Ulmstena nie była migracja taśmy w okresie pooperacyjnym. W pierwotnej technice operacyjnej opisanej przez Ulfa Ulmstena taśmę implantowano w odległości 10 mm od ujścia zewnętrznego cewki moczowej niezależnie od jej długości anatomicznej. Było to podyktowane faktem, iż najwyższą efektywność leczenia operacyjnego tą metodą osiągnano implantując siatkę pod strefą maksymalnego ciśnienia cewki (ang. high pressure zone), którą określono na 53 – 72% długości cewki moczowej mierzonej od szyi pęcherza moczowego. Autor tej techniki zaproponował standaryzację lokalizacji taśmy w odległości 10 mm od jej ujścia zewnętrznego cewki moczowej wychodząc z założenia, że średnia długość cewki moczowej w badanej przez niego populacji kobiet wynosiła 30 mm.

Bardzo wnikliwa analiza efektywności opisywanej procedury operacyjnej wykonana przez Doktoranta przy wykorzystaniu bazy Cochrane oraz uzyskane przez niego wyniki w pierwszej z prac przedstawianego cyklu wykazały, że mimo wysokiej skuteczności terapeutycznej omawianej techniki zabiegowej, w ok. 25 % przypadków nie prowadzi ona do uzyskania zamierzonych efektów klinicznych. Co bardzo istotne, u ok. 25 % pacjentek długość cewki moczowej okazała się odbiegać od wartości średniej przedstawianej w literaturze. Doktorant założył, że w przypadku tej populacji pacjentek standardowa implantacja taśmy w odległości 10 mm od ujścia zewnętrznego cewki moczowej, a więc niezależnie od jej faktycznej długości anatomicznej, będzie skutkowałą lokalizacją taśmy poza „high pressure zone”, co w efekcie może prowadzić do braku efektywności leczenia.

Powyższe obserwacje oraz dowiedziona obecność korelacji pomiędzy długością cewki moczowej a masą ciała czy rodnością stały się podstawą do sformułowania tezy drugiej z analizowanych prac stanowiących cykl publikacji będących podstawą recenzowanej rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny. Jej celem była ocena efektywności klinicznej modyfikacji techniki implantacji taśmy załonowej polegająca na uzależnieniu miejsca lokalizacji taśmy od anatomicznej długości cewki moczowej. Drugim z punktów końcowych była analiza wpływu demograficznych czynników ryzyka niepowodzenia operacji na efektywność kliniczną zmodyfikowanej techniki operacyjnej.

Do badań o charakterze prospektywnym, których wyniki Doktorant opublikował w renomowanym czasopiśmie PLOS One o współczynniku Impact Factor 2,766, włączono 238 pacjentek, którym implantowano taśmę podcewkową zmodyfikowaną techniką załonową. Stratyfikację do badanych grup przeprowadzono na podstawie następujących kryteriów: otyłość ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) vs bez otyłości ($\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$), wiek < 65 lat vs ≥ 65 lat, liczba porodów drogami natury 0 vs ≥ 1 . Pierwszorzędowym celem badania była ocena obiektywnej skuteczności leczenia mierzonej testem kaszlowym oraz jednogodzinnym testem podpaskowym, natomiast drugorzędowym – subiektywna ocena wpływu zmodyfikowanej techniki operacyjnej na jakość życia pacjentek.

U wszystkich pacjentek, które wzięły udział w badaniu uzyskano istotną statystycznie poprawę w jednogodzinnym teście podpaskowym. Średnia wartość utraty moczu w teście podpaskowym wyniosła przed operacją $83,2 \pm 78,6$ g, natomiast po operacji $0,7 \pm 3,3$ g. Analiza wyników testu podpaskowego nie wykazała natomiast istotności statystycznych pomiędzy badanymi podgrupami. Ujemny test podpaskowy oraz test kaszlowy stwierdzono u 94% pacjentek badanej grupy, co stanowi obiektywną ocenę skuteczności zmodyfikowanej procedury operacyjnej. Co istotne efektywność jej okazała się nie różnić pomiędzy analizowanymi podgrupami, co dowodzi braku wpływu ocenianych czynników demograficznych na efektywność wspomnianego leczenia. Osiągnięta przez zespół Doktoranta efektywność terapeutyczna przekraczająca 94 % jest unikatową, ponieważ wartości uzyskiwane przez innych autorów w odniesieniu do techniki klasycznej wahają się jedynie w zakresie od 69 % do 90 %.

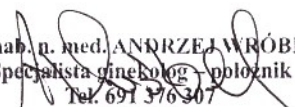
Subiektywna ocena jakości życia oceniona przy użyciu testu IIQ-7 wykazała istotną statystycznie poprawę w odniesieniu do wszystkich analizowanych podgrup, a jednocześnie nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do jakości życia pomiędzy nimi. Wartość średnia testu IIQ-7 wyniosła przed operacją $74,2 \pm 17,7$, a po operacji $-5,5 \pm 13,4$.

Uzyskane przez Doktoranta wyniki są efektem obserwacji średnioterminowej. Bardzo istotnym wydaje się kontynuacja badań i ocena efektywności zmodyfikowanej techniki operacyjnej w dłuższym przedziale czasowym, co pozwoli ocenić prawdopodobieństwo wystąpienia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (lower urinary tract symptoms - LUTS). Analiza wyników leczenia operacyjnego wysiłkowego nietrzymania moczu przeprowadzona w populacji pacjentek pierwszej z prezentowanych prac wykazała bowiem, że w pięciu przypadkach doszło do powstania *de novo* nadreaktywności pęcherza moczowego w tym u trzech pacjentek z grupy z nadmierną masą ciała. W drugiej z analizowanych prac dotyczącej efektywności zmodyfikowanej techniki implantacji taśmy nie stwierdzono żadnego przypadku nadreaktywności pęcherza moczowego powstałego *de novo*. Ciekawym

wydaje się wykonanie szczegółowej analizy tych przypadków bowiem proksymalne położenie taśmy w stosunku do „high pressure zone” może odpowiadać za powstanie nadreaktywności wypieracza pęcherza. Upowszechniając tą zmodyfikowaną technikę operacyjną należałoby rozważyć możliwość zastąpienia opioidów przez inne leki znieczulające, ze względu na wykazane w odniesieniu do tej grupy farmaceutyków podwyższone ryzyko pooperacyjnej retencji moczu.

Przedstawiony przez Doktoranta cykl publikacji, będący podstawą recenzowanej rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny, stanowi bardzo spójny, logicznie skonstruowany i rzetelnie wykonany projekt badawczy o bardzo wysokim współczynniku oddziaływania na codzienną praktykę kliniczną. Jest on zwieńczony wnioskami, które stanowią odpowiedź na postawione w badaniach cele. Należy pogratulować Autorowi doboru tematu, dostosowania odpowiedniej metodyki badań oraz rzetelności i wytrwałości w realizacji tak ambitnego projektu naukowego.

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny lek. med. Wojciecha Majkusiaka spełnia moim zdaniem warunki określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 poz. 882 z późn. zm.). W związku z tym wnoszę do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. med. Wojciecha Majkusiaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie pracy. Powyższy cykl publikacji stanowi bowiem analizę efektywności oryginalnej modyfikacji techniki operacyjnej wykorzystywanej w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu. Ma on nie tylko wielką wartość poznawczą lecz również praktyczną. Dowodem tego są publikacje w renomowanych czasopismach o wysokim współczynniku Impact Factor. Uzyskane przez Doktoranta wyniki w postaci wyższej od opisywanej w literaturze efektywności zmodyfikowanej techniki operacyjnej oraz braku wpływu demograficznych czynników ryzyka na współczynniki powodzeń przeprowadzonego leczenia operacyjnego, potwierdzających zasadność wprowadzonej modyfikacji, wskazują na potrzebę wprowadzenia tej techniki do codziennej praktyki klinicznej.


Dr hab. n. med. ANNETTE WRÓBEL
Specjalista ginekolog - położnik
Tel. 691 376 307
- 6716815 -